

Desenvolvimento de técnica de bioprocesso agitado de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Carlos F. M. Silva*, Marcelo Lancellotti.

Resumo

A vacina BCG, produzida com cepas atenuadas de *Mycobacterium bovis*, é a primeira administrada em recém nascidos para conferir efeito protetor contra a tuberculose. O processo de fabricação atual da vacina gera uma variedade em numero e tamanho de grumos presentes nas ampolas, que refletem diretamente em uma diminuição da eficácia do produto final. Diante deste problema, a finalidade do nosso projeto é desenvolver técnicas de produção da BCG que garantam maior eficácia e qualidade na produção da vacina.

Palavras-chave:

BCG, Vacinas, BCG Bioprocesso agitado.

Introdução

A vacina BCG foi desenvolvida há quase 100 anos, e permanece ainda hoje como única vacina disponível contra a tuberculose. A vacina produzida com cepas atenuadas de *Mycobacterium bovis*, oferece um efeito protetor, equivalente à infecção natural pelos bacilos virulentos, induzindo uma resistência mediada por células, sobretudo graças à ação de macrófagos ativados. Desde 1994 a BCG faz parte do programa de imunização estendida (EPI) da OMS, com mais de 3 bilhões de doses administradas mundialmente. As características dos processos de produção da BCG gera uma variação do numero e tamanho de grumos presentes nas suspensões da vacina, causando desvantagens tanto sob o aspecto da eficácia do produto final, como no controle de qualidade. O método industrial de fabricação se baseia no cultivo estático, como no exemplo do instituto Butantã, onde utilizam 6.000 Erlenmeyers por semana para produzir 18.000 doses. Durante esse processo, ocorre a morte de 40 a 60% da população bacteriana. A porcentagem de unidades viáveis e para o cultivo é então determinadas, sempre havendo uma queda adicional decorrente do processo de liofilização.

Visando solucionar este problema, a finalidade deste projeto é desenvolver técnicas de produção da BCG que garantam maior eficácia e qualidade na produção da vacina, assim como no tempo de produção da mesma.

Resultados e Discussão

O método adotado para a primeira etapa do trabalho foi o crescimento bacteriano das linhagens de *Mycobacterium bovis* (cepa BCG Pasteur) em meio de cultura Middlebrook por 15 dias, onde obtivemos quantidades substanciais de bactéria, que foram submetidas a fermentação. As análises de crescimento foram realizadas no biorreator (BioFlo 115) sob variáveis parâmetros de volume, agitação, demanda de oxigênio, sendo a temperatura constante em 37° e agitação de 50 rpm. Para obter as amostras do produto, determinamos intervalos de tempo de 48, 72 e 96 horas durante a agitação, e em cada intervalo coletamos 50 mL em tubos falcon para análises estatísticas (Figura 1).

Analisando os dados obtidos até o momento, os nossos resultados se mostram promissores. Segundo a fundação Ataulpho de Paiva, a vacina BCG comercializada é apresentada em ampolas contendo 1mg, 2mg e 5mg de

BCG liofilizado, que corresponde a 10, 20 e 50 doses respectivamente (FAP, 2016). Ao comparar os volumes da BCG comercializada com os volumes obtidos e apresentados nos gráficos, poderíamos obter uma grande quantidade de doses a partir da massa produzida.

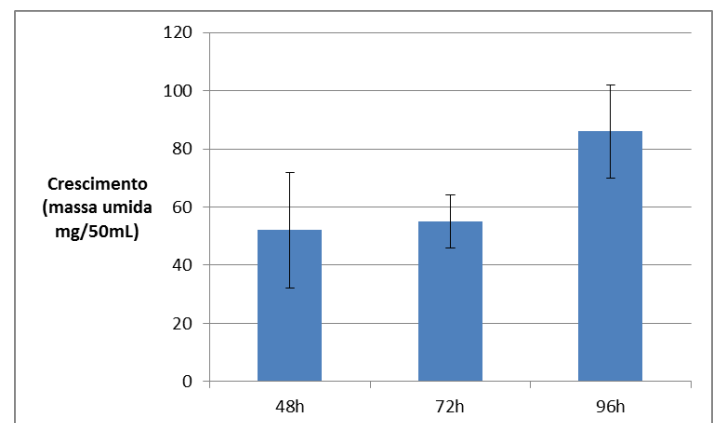


Figura 1. Resultados obtidos na segunda fermentação da BCG.

Conclusões

Os parâmetros de crescimento seguidos até o momento nos levam em direção a alcançar o objetivo proposto pelo projeto. Desta forma foi padronizado o cultivo da cepa BCG em condições de agitação em bioprocessos descontínuo e um período de tempo menor.

Agradecimentos

Meus agradecimentos ao CNPq, FAPESP, SAE, e ao professor Marcelo Lancellotti e sua equipe pela orientação e incentivo.

FAP – Fundação Ataulpho de Paiva. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/bula-profissional-vacina-bcg.html>. Acesso em janeiro de 2017.

Lugosi, L. Theoretical and methodology aspects of BCG vaccine from the Discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review Tuberc. Lung. Dis., 73, p. 252-261, 1992.

TONUS, M. E. M.M. Controle do ensaio de viabilidade da vacina BCG: da otimização à validação. Rio de Janeiro: Fiocruz/ INCQS, 2005.

Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006; 367: 1173-80.